

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

IDS 09/644,380

B1

PCT

ORGANISATION MONDIALE
Bure

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU

(51) Classification internationale des brevets 6 :

C07C 57/12, A61K 31/20, C07C 51/50

WO 9602488A1

A1

(43) Date de publication internationale: 1er février 1996 (01.02.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00949

(22) Date de dépôt international: 17 juillet 1995 (17.07.95)

(30) Données relatives à la priorité: 94/08810 15 juillet 1994 (15.07.94) FR

(71)(72) Déposant et inventeur: GRINDA, Jean-Robert [FR/FR]; 38/40, boulevard Flandrin, F-75016 Paris (FR).

(74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole-France, F-92300 Levallois-Perret (FR).

(81) Etats désignés: CA, CN, CZ, FI, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD OF STABILIZING POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND THEIR APPLICATION IN THERAPY AND COSMETICS

(54) Titre: PROCEDE DE STABILISATION DES ACIDES GRAS POLY-INSATURES ET UTILISATION DE CES PRODUITS STABILISES EN THERAPEUTIQUE ET EN COSMETOLOGIE

(57) Abstract

The invention concerns the field of chemistry, in particular therapeutical chemistry and provides a method for the stabilization of non-saturated fatty acids or their lower alkyl esters. The method comprises the steps of mixing a solution comprising the above-mentioned acids or esters in a non-hydroxylated inert solvent, with a cellulose hydroxyalkyl and then desolvating such a preparation in order to pulverize it. The preparation is then diluted or mixed with a pharmaceutically acceptable non-toxic inert carrier or excipient for preparing pharmaceutical formulations or with an inert diluent or carrier for cosmetic formulations.

(57) Abrégé

L'invention concerne le domaine de la chimie et notamment de la chimie thérapeutique. Elle concerne un procédé de stabilisation d'acides gras non saturés ou de leurs esters d'alcoyle inférieur, qui consiste à mélanger une solution de celui-ci dans un solvant inerte non hydroxylé, avec une hydroxylcoyl cellulose, puis à dessolvater une telle préparation pour la rendre parfaitement pulvérulente. Cette préparation est ensuite diluée ou mélangée à un véhicule ou à un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable en vue de la réalisation de compositions pharmaceutiques ou avec un diluant ou un véhicule inerte en vue de la réalisation de compositions cosmétiques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**PROCEDE DE STABILISATION
DES ACIDES GRAS POLY-INSATURES
ET UTILISATION DE CES PRODUITS STABILISES EN THERAPEUTIQUE
ET EN COSMETOLOGIE**

5

La présente invention se rapporte au domaine de la pharmacie, plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique et à celui de la dermatoc cosmétologie.

10

Elle a plus particulièrement pour objet, un procédé de stabilisation des acides gras poly-insaturés en vue d'une utilisation thérapeutique sûre et prolongée.

15

L'intérêt pour les acides poly-insaturés, notamment l'acide α ou l'acide γ -linolénique (vitamine F), a été en croissant depuis quelques années en raison de leur position particulière dans les diverses synthèses biologiques. C'est ainsi que les acides gras poly-insaturés de la série 18:3 et surtout de la série 20:3 ont pu être considérés comme des précurseurs et des intermédiaires clés pour la formation de prostaglandines PGE 1 à la suite d'une série de réactions enzymatiques dues à des désaturases spécifiques et à des élongases.

20

L'intérêt pour les acides gras non saturés en dermatologie et en cosmétologie a été également en croissant en raison de leurs propriétés régénérantes et anti-vieillessement pour l'épiderme. A cet égard, les propriétés des acides gras polyinsaturés ne dépendent pas d'une transformation éventuelle en prostaglandines ou en prostacyclines, mais d'un effet direct.

25

30

L'utilisation en thérapeutique des acides gras polyinsaturés découle de leur possibilité de conversion en prostaglandines, et tout particulièrement PGE₁, qui jouent un rôle de médiateur important dans la régulation de la pression artérielle, dans la motricité et la contractibilité musculaire des muscles lisses et dans la protection contre les ulcères gastriques.

35

Les espoirs d'utilisation de ces acides ne se sont pas réalisés, d'une part en raison de leur faible degré d'assimilation mais, d'autre part et surtout, par suite de la facile et rapide oxydation des acides gras polyinsaturés sous l'influence de la lumière, des peroxydes et, en particulier, l'oxygène atmosphérique, conduisant à la formation de résines.

En conséquence, les acides gras poly-insaturés comme les acides linoléiques, l'acide stéaridonique, l'acide eicosa pentaénoïque ou l'acide dihomogamma-linolénique ou ses analogues synthétiques, s'oxydent, s'hydroxydent ou se peroxydent facilement, conduisant à des métabolites peu ou pas actifs que l'organisme rejette ou excrète. C'est particulièrement le cas pour l'acide dihomogamma-linolénique (acide cis 8, cis 11, cis 14-eicosatriénoïque), ses analogues synthétiques et pour l'acide arachidonique (acide cis 5, cis 8, cis 11, cis 14-eicosatétraénoïque).

Il est donc apparu nécessaire, en vue de l'utilisation thérapeutique, de disposer d'un moyen qui empêche l'oxydation de ces acides gras poly-insaturés ou de leurs esters, si l'on désire les maintenir intacts chimiquement et surtout si l'on tient à conserver la possibilité de les voir se métaboliser dans l'organisme en prostaglandines et/ou en prostacyclines. En effet, les produits de décomposition hydroxylés ou oxydés sont inactifs parce qu'ils ne sont pas résorbés dans le tube digestif ou parce qu'ils ne peuvent plus être transformés par les systèmes enzymatiques en acides gras homologues supérieurs.

Il importait donc de trouver un mode de stabilisation des acides gras poly-insaturés ou de leurs esters, qui leur permette de se conserver sans auto-oxydation et de pouvoir, ainsi, jouer un rôle de pro-drogue des prostaglandines. On sait que l'acide gamma-linolénique ou l'acide alpha-linolénique se transforment rapidement sous l'influence de désaturases spécifiques et d'élongases en acide dihomogamma-linolénique, en acide stéaridonique puis en prostaglandines PGE dont les effets bénéfiques sur la cytoprotection gastrique est reconnue. C'est cette transformation enzymatique qu'il est important de conserver intégralement.

Par la voie topique, les acides gras poly-insaturés jouent également un rôle important concernant le maintien ou la restauration de la jeunesse des téguments : de nombreux brevets ont montré l'intérêt de préparations cosmétologiques, dermatologiques et nutritionnelles des acides gras poly-insaturés.

Notamment on relève deux brevets qui sont vraiment intéressants :

- un brevet d'Indena, datant du 27.07.87, intitulé «Polyunsaturated acids having vasokinetic action and pharmaceutical and cosmetic formulations containing them».
- L'auteur du brevet indique que l'utilisation par voie topique des acides gras essentiels cause, à sa surprise, des effets bénéfiques vasodilatateurs et vasokinétiques au niveau veineux, artériolaire et capillaire, et entraîne par là même, un meilleur trophisme cutané.

Par ailleurs, on sait que des acides gras essentiels (en fait des huiles de Gamma) ont été utilisés avec succès dans le traitement de l'eczéma atopique du nourrisson.

- 5 - une autre publication tirée du British Journal of Dermatology a pour titre «Changes in transepidermal water loss and the composition of epidermal lecithin after applications of pure fatty acid triglycerides to the skin of essential fatty acid-deficient rats ». La perte d'eau transepidermale caractéristique d'une déficience en AGE chez le rat, est réduite par une préparation topique d'acides gras poly-insaturés.

10

- un article paru dans le quotidien du Médecin N° 5142 a mis en évidence la protection de la peau contre les effets de la radiothérapie par les acides gras essentiels.

15

Cette stabilisation a pu être réalisée selon le procédé de l'invention, en ce que l'on dissout l'acide gras poly-insaturé ou un de ses esters d'alcoyle inférieur dans un solvant organique, de préférence non hydroxylé puis que l'on l'ajoute à cette solution une (hydroxylalcoyl) cellulose ou que l'on ajoute cette solution à une solution d'hydroxylalcoyl cellulose dans un solvant inerte, puis on évapore, à sec, en

20 atmosphère de gaz protecteur, la solution ou la dispersion ainsi réalisée. L'acide gras insaturé se trouve ainsi inclus dans l'hydroxylalcoyl cellulose et la poudre ainsi réalisée présente une grande stabilité à l'oxygène de l'air ainsi qu'à la lumière. Cette formulation est stable à température ambiante. Cette poudre peut être ensuite diluée par un véhicule ou un excipient inerte en vue de la réalisation d'une forme

25 pharmaceutique telle que gélules, comprimés, dragées ou pilules.

30

Le rapport pondéral acide gras insaturé/hydroxylalcoyl cellulose peut varier dans de larges proportions comme, par exemple, entre 0,1% et 50%. Ce rapport sera de préférence, pour les formes orales ou pour les formes topiques.

La préparation peut contenir un acide gras poly-insaturé, mais elle pourra aussi contenir tout aussi avantageusement un ester d'alcoyle inférieur, comme un ester de méthyle, d'éthyle, de propyle ou un ester de glycéryle (mono, di- ou triglycerides).

35

Parmi les (hydroxylalcoyl) celluloses ainsi utilisées, on pourra citer l'hydroxyéthyl et l'hydroxypropyl cellulose. Ce terme inclut également des (hydroxylalcoyl) alcoyl celluloses comme notamment l'hydroxypropylméthyl cellulose.

Les essais effectués ont confirmé que la dispersion d'acide gras poly-insaturé dans une hydroxyalcoyl cellulose et notamment dans l'hydroxypropylméthyl cellulose présentait une stabilité de longue durée pouvant aller jusqu'à quatre ans et que, de ce fait, un des obstacles essentiels à l'utilisation de ces acides gras poly-insaturés se trouvait ainsi éliminé. Ceci paraît inattendu dans la mesure où d'autres dérivés de la cellulose comme la méthylcellulose et l'éthylcellulose ne conduisent qu'à des protections partielles.

L'invention trouve une utilisation particulière et avantageuse dans la stabilisation des analogues semi-synthétiques ou synthétiques de l'acide dihomog- γ -linolénique (acide cis 8, cis 11, cis 14 eicosatriénoïque) comme ceux décrits dans les publications D.A Van Dorp, Rec. Trav. Chim. 94 (1975) 247-276 et L. HELINGA et al, J. of the Royal Netherlands Chemical Society 94 (1975) 26-29, et en particulier l'acide 19-méthyl eicosatriénoïque.

Ces analogues substitués en position 2, 3, 4, 5, 18 ou 19 étaient difficiles à conserver et, en conséquence, leur étude pharmacologique n'avait pas encore pu être réalisée complètement en raison de leur facile aptitude à l'oxydation.

Il semble bien que l'interposition d'une hydroxyalcoyl cellulose entre les particules d'acide gras poly-insaturé ou de leurs esters, amène une disparition rapide et pratiquement complète de l'aptitude à l'oxydation.

Ainsi, il est possible de rétablir lors de l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la synthèse de prostaglandines à partir de précurseurs naturels ou synthétiques, en utilisant une autre voie de métabolisme que celle des prostaglandine oxydases ou synthétases.

L'invention a également pour objet, la réalisation de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant un acide gras poly-insaturé, incorporé à un polymère glycosidique, en particulier en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte adapté pour l'administration orale ou topique.

Elle a en particulier pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment un acide gras poly-insaturé ou un ester d'alcoyle de celui-ci, adsorbé sur une hydroxyalcoyl cellulose, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Elle a spécifiquement pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment un acide gras polyinsaturé ou un ester de celui-ci.

5

Les préparations obtenues selon le procédé de l'invention conviennent en particulier pour empêcher certains effets nocifs résultant de la suppression de la synthèse de prostaglandines, ou pour traiter ou prévenir notamment les effets ulcérogènes des agents anti-inflammatoires. Le niveau d'activité est du même ordre que celle des
10 prostaglandines semi-synthétiques comme le Misoprostol mais, sans doute, en liaison avec la formation progressive ou limitée de PGE avec des effets secondaires bien plus atténués (100 meq).

15

Les agents anti-inflammatoires administrés sont, soit des dérivés de l'acide salicylique tels que l'Aspirine, les amides de l'acide o-acétoxy benzoïque, soit des dérivés de l'acide anthranilique comme l'acide Niflumique ou ses esters, l'acide Tolfénamique, l'acide Méfénamique ou l'acide Flufénamique ou bien leurs esters, les
20 acides indolyl acétiques comme l'Indométhacine, la sermétacine ou l'acémétacine; les acides phényl propioniques comme le Ketoprofène, le Pirprofène ou le Diclofénac ou bien encore les pyrazolones, comme la phénylbutazone ou l'oxyphénylbutazone, et les oxicams.

25

C'est ainsi que l'administration de la combinaison selon l'invention, associée à de l'aspirine, du diclofénac ou du piroxicam, diminue notablement les effets secondaires
chez les patients qui restent sous traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien.

30

Pour la voie topique, les compositions selon l'invention trouvent un emploi sous forme de crèmes, de lotions, de laits, de poudres aromatisées ou parfumées ou,
d'une manière générale, toutes présentations cosmétologiques ou dermatologiques usuelles.

35

Les compositions, selon l'invention, constituent encore un mode d'administration des précurseurs de prostaglandines, notamment E1, celle-ci pouvait dès lors
exprimer toutes leurs activités comme dans les différents métabolismes.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

EXEMPLE I**Dispersion à 1% d'acide dihomog- γ -linolénique**

5	Acide dihomog- γ -linolénique	1 g
	Hydroxypropylméthyl cellulose	99 g

L'acide dihomog- γ -linolénique est dissout dans 10 ml d'acétone à 0° sous atmosphère d'azote. La solution ainsi réalisée est mélangée progressivement à l'hydroxypropylméthyl cellulose tout en maintenant le flux d'azote.

10

La pâte formée est recueillie et séchée sous vide à la température la plus basse possible.

La poudre est recueillie puis mélangée à du lactose et du talc pour former 1000 comprimés renfermant 1 mg d'acide dihomog- γ -linolénique.

15

EXEMPLE II**Dispersion à 2% d'acide dihomog- γ -linolénique**

20	Acide dihomog- γ -linolénique	2 g
	Hydroxypropylméthyl cellulose	100 g
	Amidon de blé	125 g
	Lactose	25 g
	Stéarate de magnésium	5 g

25

pour 1000 comprimés achevés au poids moyen de 0,255 g et renfermant 2 mg d'acide dihomog- γ -linolénique par comprimé.

L'acide dihomog- γ -linolénique est dissout dans 25 ml d'acétonitrile fraîchement redistillé sur anti-oxydant et déshydraté par séchage sur sulfate de magnésium, préalablement dégazé par barbotage d'azote. La solution organique ainsi obtenue est filtrée sous azote, ajoutée progressivement à l'hydroxypropylméthyl cellulose, séchée sous vide puis tamisée pour obtenir une poudre homogène. Le mélange ainsi formé est ajouté à son tour à l'amidon de blé. On y ajoute, ensuite, le lactose et finalement le stéarate de magnésium. Le mélange final est granulé, broyé puis tamisé au tamis 200. La poudre fine ainsi recueillie est compressée pour former des comprimés d'un poids moyen de 0,255 g.

30

35

Les dispersions d'acide dihomog- γ -linolénique, préparés selon les exemples I et II, se conservent pleinement. La perte après 2 ans de conservation à température ordinaire, est inférieure à 0,4%. On ne trouve pas trace de dérivé hydroxylé ou cétonique se trouvant normalement dans le produit d'aboutissement.

La posologie unitaire s'échelonne entre 0,2 mg et 1 mg d'acide dihomog- γ -linolénique par prise d'essai. La posologie journalière chez l'homme s'échelonne entre 0,4 mg et 4 mg d'acide dihomog- γ -linolénique divisé ou réparti dans l'hydroxypropylméthyl cellulose.

EXEMPLE III

Conservation d'un adsorbat d'acide γ -linolénique sur de l'hydroxypropylméthyl cellulose

Introduction

L'objectif est d'obtenir une dispersion à 1% (m/m) d'acide γ -linolénique (abrégé en GLA) dans l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC).

Produits

L'acide gras polyinsaturé a été conservé au réfrigérateur. Un spectre RMN à 400 MHz du proton confirme que le produit n'a subi aucune altération durant son transport.

L'hydroxyalcoyl cellulose utilisée est le Méthocel E3Prem. (Dow Chemical) (HPMC).

La stabilité du mélange a été étudiée sous la forme initiale, c'est-à-dire non adsorbée, à température ambiante et sous agitation magnétique. On analyse le produit après dilution dans l'acétone (1 à 2mg dans 1ml d'acétone) et détermination par CPG. L'évaluation des chromatogrammes montre que :

- les deux premiers jours la stabilité de la préparation non adsorbée est bonne.
- le troisième jour, il commence à apparaître des produits de dégradation (96,6 % résiduel).
- le quatrième jour, la dégradation se poursuit (91 % résiduel).

- le septième jour, la dégradation est importante et, enfin, après 15 jours, il ne reste plus trace d'acide γ -linolénique initial. Dès le huitième jour, le produit devient opaque et jaunâtre. Sa viscosité augmente jusqu'à un état de pâte. L'acide γ -linolénique dilué dans l'acétone subit la même évolution.

5

Mode opératoire

On prélève, à l'aide d'une seringue, 0,05 g d'acide gras polyinsaturé que l'on place dans un ballon rodé à fond rond. Le liquide est dilué à l'aide de 2 g d'acétone pour analyse, puis 5 g d'HPMC sont dispersés manuellement dans la solution. Le tout est
10 mélangé 10 mn au Rotavapor, sous azote. On établit le vide et l'évaporation dure environ 10 mn (absence d'odeur d'acétone). Le produit récupéré est légèrement broyé dans un mortier, afin d'éliminer les agglomérats. Finalement, la poudre (3,5 g) est mise dans un flacon à pénicilline et conservée à l'abri de la lumière, au réfrigérateur.

15

Les différents essais effectués fournissent des résultats tout à fait semblables (le lot récent est même plus pur), et confirment la structure du composé et sa stabilité. Les spectres RMN ci-annexés montrent que les produits n'ont subi aucune altération au cours du temps. La figure 1 est le spectre du produit stabilisé, déterminé au moment
20 de la préparation et la figure 2 est le spectre RMN du produit dégradé au bout de six semaines de maintien au réfrigérateur.

Vieillessement du produit initial

25 La stabilité a été étudiée sur le produit liquide tel quel à température ambiante et sous agitation magnétique. Pour l'analyse le produit est dilué dans l'acétone (1 à 2 mg dans 1 ml acétone), puis on fait une détermination du produit par CPG. Les figures 3 et 4 fournissent les spectres RMN du produit au moment de la préparation et après conservation pendant plusieurs années. Les spectres sont identiques.

30

Macroscopiquement l'apparence des poudres est totalement différente. Le produit non stabilisé prend l'aspect d'une pâte de couleur ocre.

35

EXEMPLE IV**Exemples de formulations cosmétologiques**

	CREME JOUR NEUTRE	CREME JOUR à 1% d'ester méthylique d'acide γ - linoléinique	CREME JOUR à 10% d'ester méthylique d'acide γ - linoléinique	CREME JOUR à 1% d'acide dihomo γ - linoléinique
ASPECT	lisse, brillant	idem	idem	idem
COULEUR	blanche	idem	ivoire	idem
ODEUR	caractéristique	idem	grasse	idem
TOUCHER	doux	très doux	trop collant	très doux
pH à 20°C	7,1	7,1	7,1	7,1
VISCO.RVT	25000 cps	28000 cps	40000 cps	27500 cps
sp 4,20 t/mn				
STABILITE 42°C	stable 15j	parfaitement stable	parfaite	parfaite
50°C	stable 5j	parfaitement stable	parfaite	parfaite

5

	LAIT CORPOREL NEUTRE	LAIT CORPOREL à 1% d'ester méthylique d'acide γ - linoléinique	LAIT CORPOREL à 10% d'ester méthylique d'acide γ - linoléinique	LAIT CORPOREL à 1% d'acide dihomo γ - linoléinique
ASPECT	lisse, brillant	idem	idem	idem
COULEUR	blanche	idem	ivoire	idem
ODEUR	caractéristique	idem	grasse	idem
TOUCHER	doux	plus onctueux	trop collant	plus onctueux
pH à 20°C	6,5	6,5	6,5	6,5
VISCO.RVT	10000 cps	12000 cps	20000 cps	12000 cps
sp 4,20 t/mn				
STABILITE 42°C	stable 15j	parfaite	parfaite	parfaite
50°C	stable 5j	parfaite	parfaite	parfaite

Les essais de formulation cosmétique ont montré qu'alors que des laits corporels ou des crèmes de jour n'étaient stables à 42 ou à 50°C, que pendant une durée limitée, les préparations, selon l'invention, dans les mêmes conditions, se conservent parfaitement.

5

En particulier, même si les préparations renfermant 10 % de γ -linolénate de méthyle ne présentent pas des propriétés optimales quant à la texture ou à la consistance, il apparaît clairement que leur degré de stabilité demeure inchangé.

10

De même il est possible d'utiliser des adsorbats plus concentrés en γ -linolénate de méthyle et ainsi d'introduire moins d'hydroxypropylmethyl cellulose dans la préparation. L'hydroxypropylmethyl cellulose est gênante si elle devient supérieure à 10 % dans la formulation cosmétique et, en particulier, augmente trop la viscosité de la préparation.

15

De la même façon, on peut introduire dans les compositions cosmétiques des adsorbats concentrés à 10 % en acide gras poly-insaturé et réaliser ainsi des concentrations de l'ordre de 1 % en H.P.M.C.

REVENDICATIONS

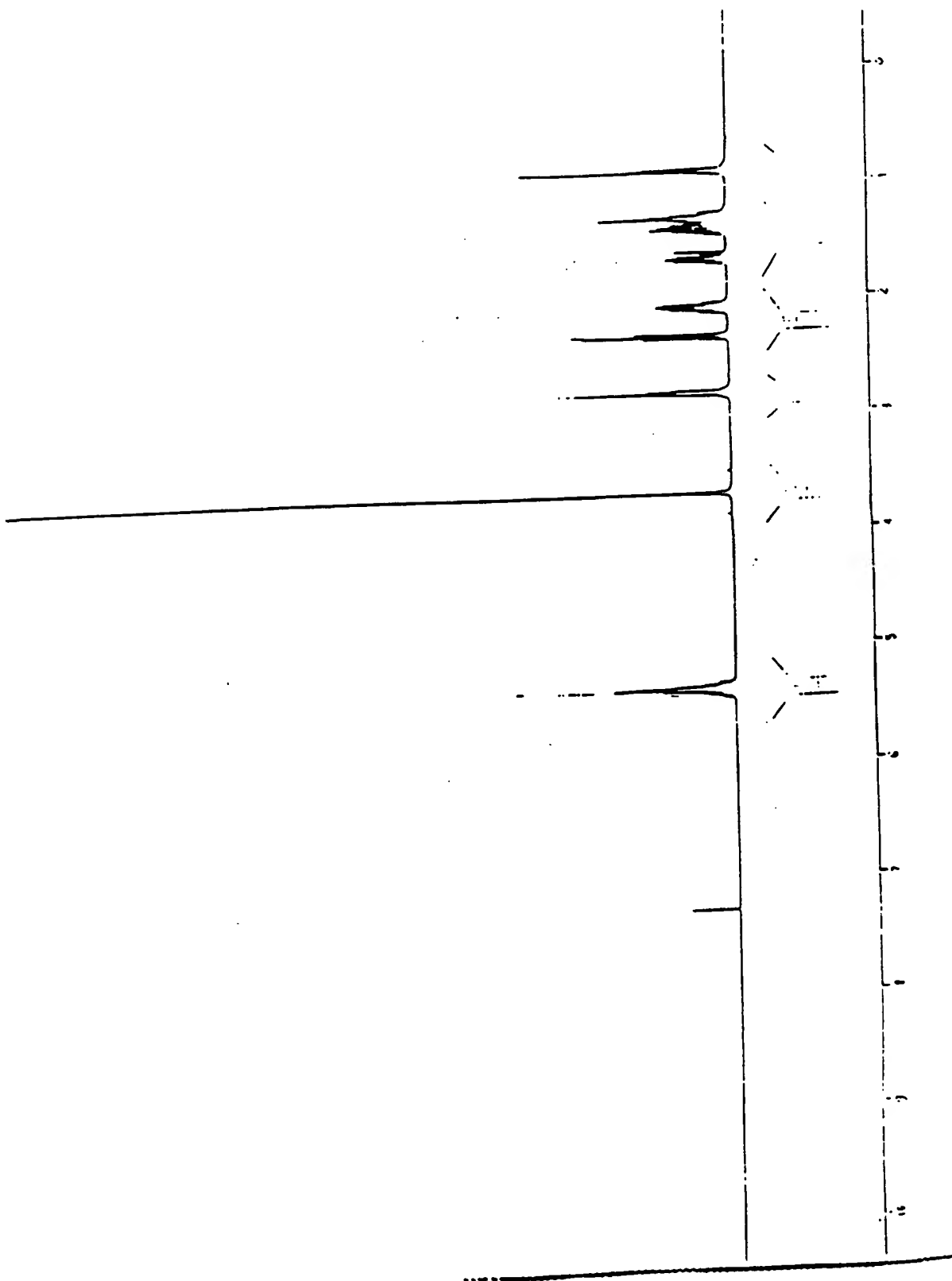
1. Un procédé de stabilisation complète et prolongée des acides gras poly-insaturés ou d'un de leurs esters d'alcoyle caractérisé en ce que l'on dissout
5 l'acide gras poly-insaturé ou un de ses esters d'alcoyle ou de glycéryle dans un solvant organique, on ajoute cette solution à une hydroxylalcoyl cellulose ou à une solution de celle-ci dans un solvant inerte, puis on évapore à sec, sous atmosphère de gaz protecteur, la solution ou la dispersion ainsi réalisée pour former une préparation pulvérulente.
- 10 2. Un procédé de stabilisation selon la revendication 1, dans lequel l'hydroxylalcoyl cellulose est une hydroxyéthyl ou une hydroxypropyl cellulose.
3. Un procédé de stabilisation selon la revendication 1, dans lequel l'hydroxylalcoyl
15 cellulose est une (hydroxylalcoyl) alcoyl cellulose.
4. Un procédé de stabilisation selon la revendication 1 et la revendication 3, dans lequel l'hydroxylalcoyl cellulose est une (hydroxypropyl) méthyl cellulose.
- 20 5. Un procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant organique est un solvant non hydroxylé.
6. Un procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant organique, non
25 hydroxylé, est l'acétonitrile ou l'acétone.
7. Nouvelles compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment un acide gras poly-insaturé, un de ses esters d'alcoyle ou un de ses esters de glycéryle adsorbé sur une hydroxylalcoyl cellulose, associé ou
30 mélangé à un excipient ou à un véhicule inerte, non-toxique, pharmaceutiquement-acceptable pour la voie digestive ou la voie topique.
8. Une composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le rapport pondéral acide gras poly-insaturé/hydroxylalcoyl cellulose varie entre 0,1 et 50%.
- 35 9. Une composition pharmaceutique selon la revendication 7 ou la revendication 8, dans laquelle le rapport pondéral acide gras polyinsaturé/hydroxylalcoyl cellulose varie entre 1 et 10%.

10. Une composition pharmaceutique selon la revendication 7, ou la revendication 8° dans laquelle la posologie unitaire s'échelonne entre 0,2 mg et 1 mg d'acide gras poly-insaturé.
- 5 11. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans laquelle l'acide gras poly-insaturé est l'acide stéaridonique.
12. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans laquelle l'acide gras poly-insaturé est l'acide α -linolénique.
- 10 13. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans laquelle l'acide gras polyinsaturé est l'acide dihomog γ -linolénique.
14. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans
15 laquelle l'acide gras polyinsaturé est l'acide γ -linolénique.
15. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans laquelle l'ester d'acide gras polyinsaturé est le triglycéride d'acide γ -linolénique.
- 20 16. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, dans laquelle l'acide gras polyinsaturé est un analogue semi-synthétique ou synthétique de l'acide dihomog γ -linolénique (acide 8, 11, 14 eicosatétraénoïque) substitué en position 2,3,4,5,18 ou 19.
- 25 17. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10 et 16, dans laquelle l'acide gras polyinsaturé est l'acide 19-méthyl 8,11,14 eicosatriénoïque.
- 30 18. Procédé de réalisation de compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 7 à 17, dans lequel la préparation pulvérulente d'acide gras poly-insaturé ou d'un de ses esters d'alcoyle ou de glycéryle, obtenue selon le procédé de la revendication 1, est diluée ou mélangée à un excipient ou un véhicule inerte, non-toxique, pharmaceutiquement-acceptable.

19. Compositions cosmétiques pour les soins de la peau caractérisées en ce qu'elles renferment un acide gras polyinsaturé, un des ses esters d'alcoyle ou un de ses esters de glycéryle absorbé sur une hydroxyalcoyl cellulose selon la revendication 1, associé ou mélangé à un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes appropriés pour l'application sur la peau.
- 5

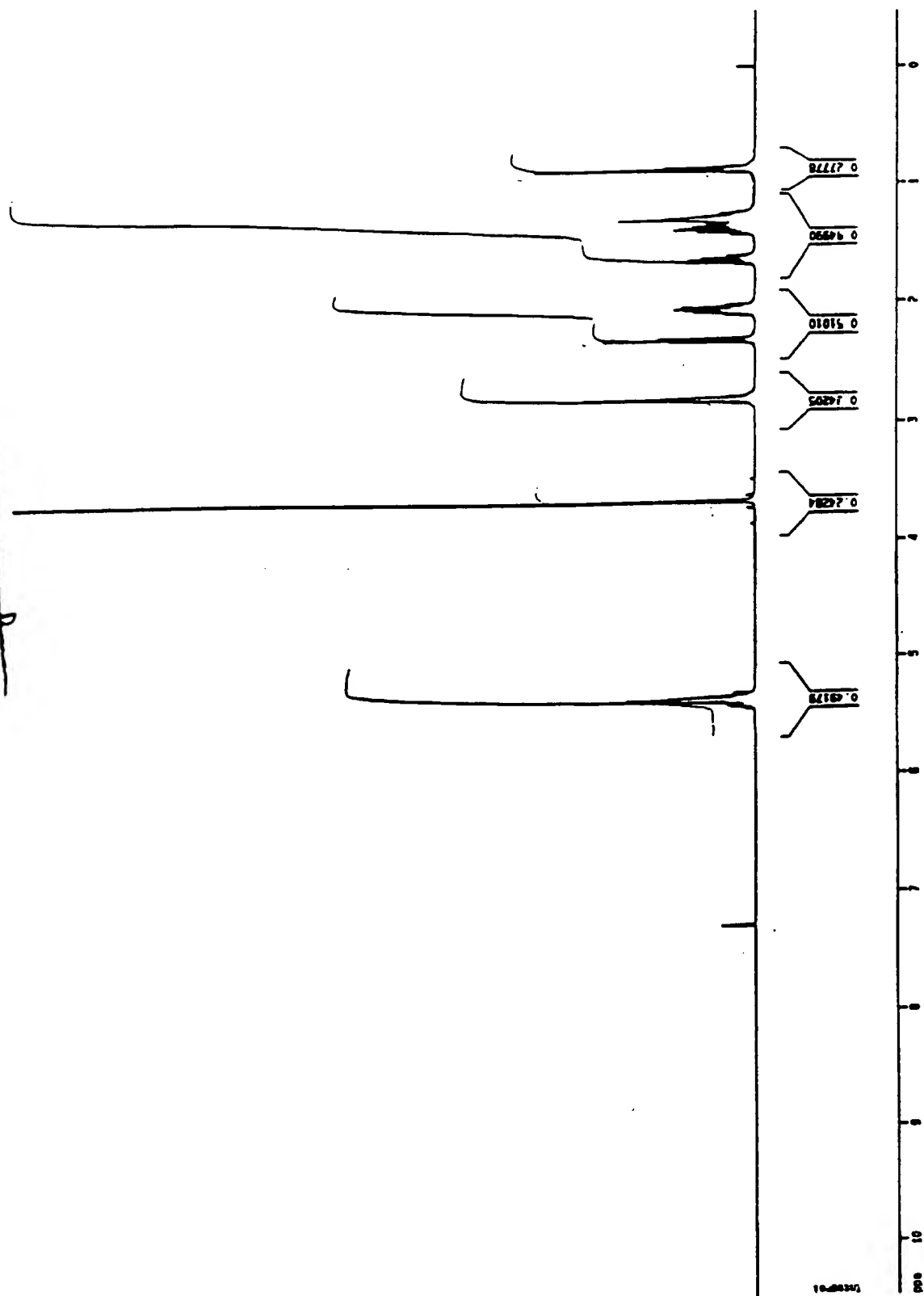
1/4

figure 1



2/4

Figure 2



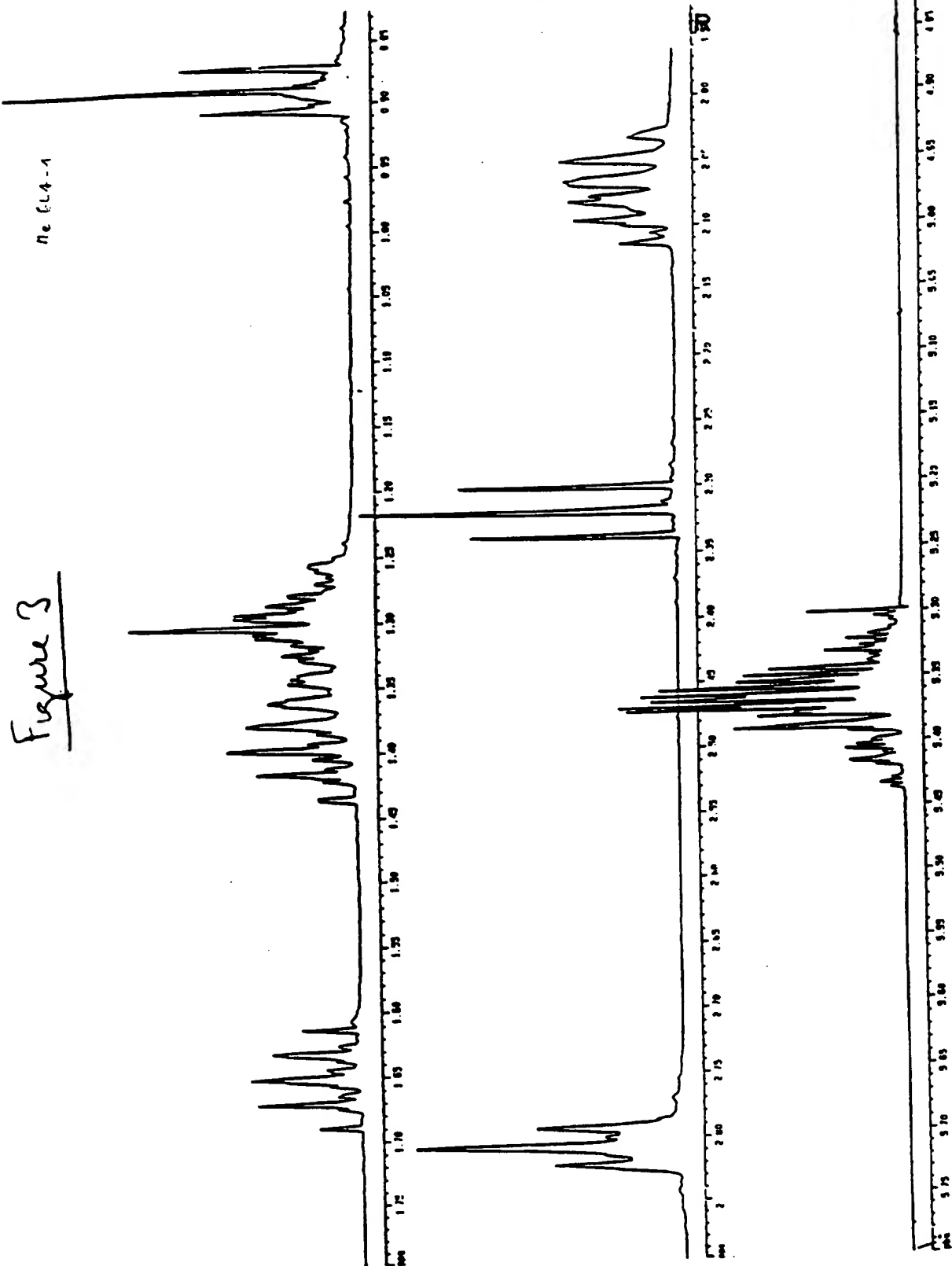
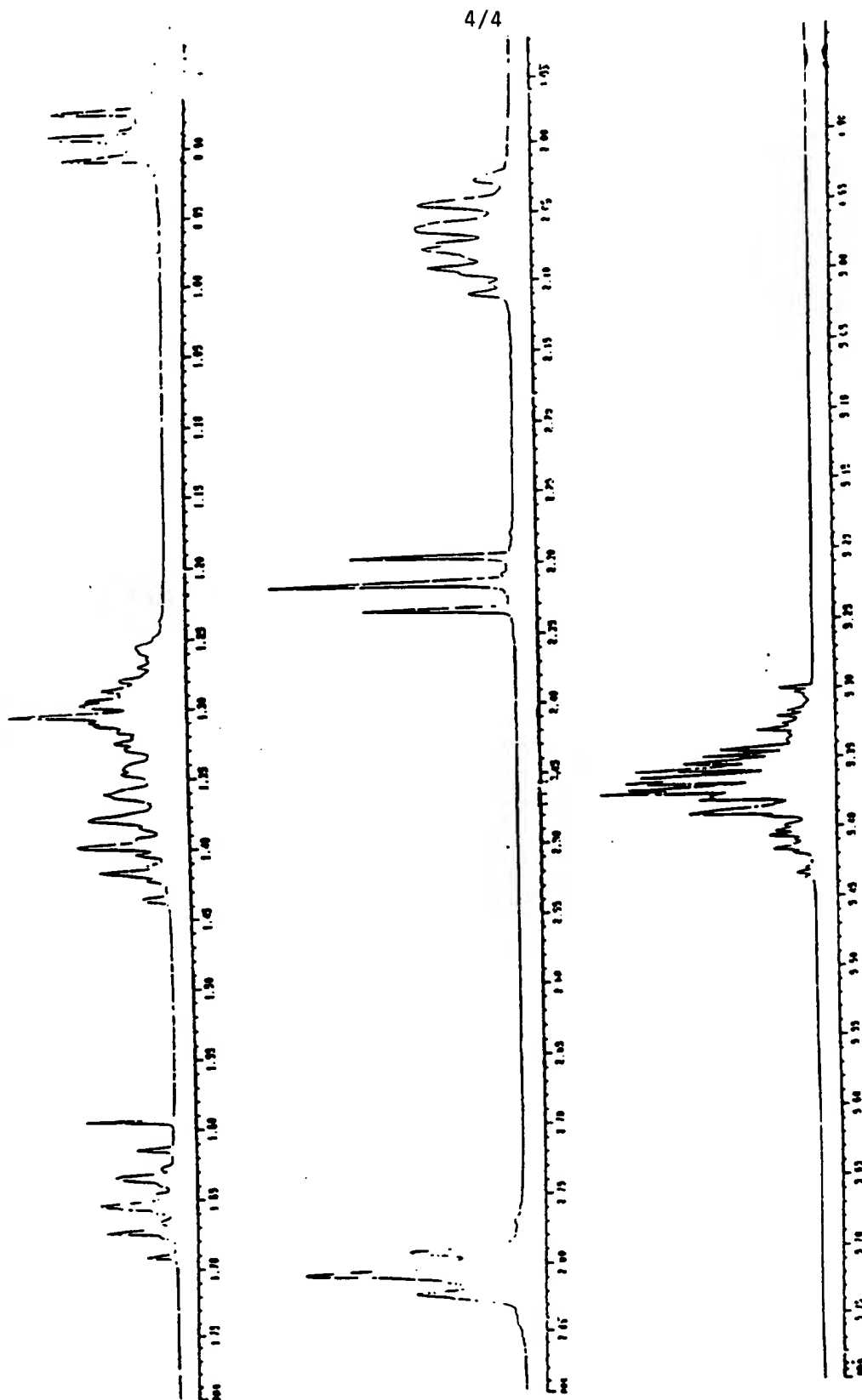


Figure 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C57/12 A61K31/20 C07C51/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR,A,2 573 653 (P.F.MEDICAMENT) 30 May 1986 see page 3, line 16 - line 21 see page 5, line 14 see claims 1-5	1-4,7,8, 18
Y	US,A,2 827 452 (SCHLENK ET AL.) 18 March 1958 see column 2, line 8 - line 32 see column 2, line 50 - line 56 see column 3, line 2 - line 6 see column 3, line 15 - line 18 see column 5, line 1 - line 9 see column 6; example 5 see claims 1-3	1-4,7,8, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 1995

Date of mailing of the international search report

07.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klag, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00949

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 131 (C-346) (2188) 15 May 1986 & JP,A,60 258 139 (NIPPON YUSHI K.K.) 20 December 1985 see abstract -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I. International Application No

PCT/FR 95/00949

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2573653	30-05-86	NONE	
US-A-2827452	18-03-58	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ID. de l'acte internationale No

PCT/FR 95/00949

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07C57/12 A61K31/20 C07C51/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR,A,2 573 653 (P.F.MEDICAMENT) 30 Mai 1986 voir page 3, ligne 16 - ligne 21 voir page 5, ligne 14 voir revendications 1-5 ---	1-4,7,8, 18
Y	US,A,2 827 452 (SCHLENK ET AL.) 18 Mars 1958 voir colonne 2, ligne 8 - ligne 32 voir colonne 2, ligne 50 - ligne 56 voir colonne 3, ligne 2 - ligne 6 voir colonne 3, ligne 15 - ligne 18 voir colonne 5, ligne 1 - ligne 9 voir colonne 6; exemple 5 voir revendications 1-3 ---	1-4,7,8, 18

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *I* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *I.* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document public avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07.11.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klag, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

13 .nde internationale No
PCT/FR 95/00949

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 131 (C-346) (2188) 15 Mai 1986 & JP,A,60 258 139 (NIPPON YUSHI K.K.) 20 Décembre 1985 voir abrégé</p> <p>-----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D - de Internationale No

PCT/FR 95/00949

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2573653	30-05-86	AUCUN	
US-A-2827452	18-03-58	AUCUN	